

51

Int. Cl.:

A 61 k

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 30 h. 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1921 308

Aktenzeichen: P 19 21 308.2

Anmeldetag: 25. April 1969

Offenlegungstag: 7. Januar 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Herzwirksame Zubereitungen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: C. H. Boehringer Sohn. 6507 Ingelheim

Vertreter: —

72

Als Erfinder benannt: Lichterfeld, Dr. Arnhold, 6531 Ockenheim;
Morr, Dr. Heinz, 6530 Bingen;
Engelhardt, Dr. Albrecht, 6500 Mainz; Köppe, Dr. Herbert;
Zeile, Prof. Dr. Karl, 6507 Ingelheim

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

11 1 7 2 1 3 0 8

Case 1/~~524~~341
Dr. Ve/Ba

L. T. Zumstein - Dr. E. Assmann
Dr. R. Koenigsberger
Dipl. Phys. R. Holzbauer
Patentanwälte
München 2, Bräuhausstraße 4/III

C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein
=====

Herzwirksame Zubereitungen
=====

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate mit besonders günstiger Wirkung gegen die Angina pectoris.

Es ist bereits bekannt, daß man neben anderen Herzkrankheiten insbesondere auch die Angina pectoris mit Hilfe von β -Rezeptorenblockern behandeln kann. Die dabei zur Anwendung gelangenden β -Rezeptorenblocker sind zumeist Substanzen vom Typ der 1-Aryloxy-2-hydroxy-3-aminopropane mit ggf. substituierter Aryl- sowie Aminogruppe. Hierzu wird auf die französischen BSM-Patente Nr. 37 32, 40 57, 40 61, 41 61, 49 05 und 49 06,

/ 2

die belgischen Patente Nr. 640 312, 640 313, 641 133, 641 417, 652 336, 669 402, 670 364, 675 847, 675 967, 676 821, 682 872, 684 271, 686 949, 692 309, 693 518, 700 460, 708 815, 710 400, 715 369 und 716 647, die irischen Patentanmeldungen Nr. 946/65, 330/66, 331/66 und 430/66, die südafrikanischen Patente Nr. 65/4447, 65/5403, 65/5907, 67/0822 und 67/5430, die niederländischen Anmeldungen Nr. 64.10522, 65.02705, 65.03196, 66.08099, 66.09639, 66.09640, 67.12170, 67.13400, 67.13499, 67.14892, 68.00038 und 68.01917 sowie die deutschen Auslegeschriften Nr. 1 227 462, 1 236 523 und 1 242 596 verwiesen. Aber auch bestimmte Verbindungen mit der chemisch ähnlichen 1-Aryl-1-hydroxy-2-aminoäthan-Struktur wie beispielsweise das Dichlorisoproterenol (US-Patent 2 938 921), das Pronethalol (Lancet 1962, S. 311-316), das 1-(5,6,7,8-Tetrahydro- α -naphthyl)-1-hydroxy-3-sek.-butylaminoäthan (Schweizer Patent 437 351), das 1-(4-Nitrophenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoäthan (J. med. Chem. 9, 6 (1966), S. 823) und das 1-(4-Methansulfonaminophenyl)-k-hydroxy-2-isopropylaminoäthan (The Pharmacologist 6, 2 (1964) S. 181) sind therapeutisch wertvolle, zur Angina pectoris-Behandlung geeignete β -Rezeptorenblocker.

Bei der Behandlung der Angina pectoris mit derartigen Verbindungen muß man jedoch einige therapeutische Nachteile in Kauf nehmen. Verbindungen des obengenannten Strukturtyps kehren nämlich die an sich coronarerweiternde Wirkung der chemischen Überträgerstoffe im sympathischen Nervensystem, Adrenalin und Noradrenalin, in eine vasokonstriktorische Wirkung um. Es hat

sich ferner erwiesen, daß alle β -Adrenolytica auch eine mehr oder weniger große coronarkonstriktorische Eigenwirkung haben. Dies führt trotz Besserung des pectanginösen Zustandes dazu, daß insgesamt gesehen die Durchblutung des Herzmuskels abnimmt. Insbesondere bei Sauerstoffmangel und emotionaler Erregung (Zuständen, die mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems gekoppelt sind) kann es durch diese Mechanismen zu einer aktuellen Mangeldurchblutung des Herzmuskels kommen.

Es wurde nun gefunden, daß durch gemeinsame Gabe eines β -Adrenolyticums mit einem Coronardilatator und einem Herzglykosid die Nachteile der Angina pectoris-Behandlung mit β -Blockern vermieden werden können. Dabei hebt der Coronardilatator die (wahrscheinlich regulative) Minderdurchblutung der Coronargefäße nach Gabe von β -Rezeptorenblockern auf und sorgt dadurch für ein ausreichendes Sauerstoffangebot am Herzmuskel, der durch den β -Rezeptorenblocker auf Spargang gesetzt worden ist. Der Herzglykosidzusatz hat den Vorteil, daß er die negativ inotrope Wirkung des β -Adrenolyticums zu verhindern oder zu beseitigen vermag. Dies ist besonders dann wichtig, wenn bei dem zu behandelten Angina pectoris-Patienten eine latente oder offenbare Herzinsuffizienz vorliegt, die aufgrund der negativ inotropen Wirkung des β -Adrenolyticums manifest bzw. noch verstärkt werden kann.

BAD ORIGINAL

/ 4

009882/2037

Für die erfindungsgemäßen Zubereitungen mit Vorteil anzuwendende β -Adrenolytica sind racemische oder optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel



I

In dieser Formel bedeuten:

Ar einen unsubstituierten oder einen ein- oder mehrfach substituierten iso-, homo- oder heterocyclischen Rest mit mindestens einem aromatischen 6-Ring, der direkt an das Restmolekül gebunden ist (vorzugsweise den Phenyl-, Naphthyl-, Tetralyl- oder Indanylrest) wobei als Substituenten niedere Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl-, Alkenyloxy-, Alkinyl-, Alkinyloxy-, Alkylthio-, Alkylsulfonyl-, Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, (Alkyl- oder Dialkyl) amino-, Acyl-, Acyloxy-, Acylamino-, Aryl-, Aryloxy-, Arylamino-, Arylthio-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonylamino-, Aroylamino-, Aralkoxy-, Halogenalkyl-, Alkoxyalkyl-, Mono- oder Dialkylaminoalkylreste, ferner Nitro-, Hydroxy-, Amino- oder Cyanogruppen oder Halogenatome infrage kommen und

R einen vorzugsweise verzweigten Alkylrest oder Hydroxyalkylrest mit 1 - 8 C-Atomen, vorzugsweise die Isopropyl- oder tert. Butylgruppe bedeutet.

/ 5

Eine bevorzugte Untergruppe besteht aus Verbindungen der Formel I, bei denen R die oben angegebene breite Bedeutung hat und Ar einen mit einer ungesättigten Gruppe, wie einer Alkenyl-, Alkinyl-, Alkenyloxy-, Alkinyloxy- oder Cyanogruppe substituierten Phenylrest bedeutet. Auch Verbindungen, bei denen R die oben angegebene breite Bedeutung hat und Ar einen mit einer niederen Hydroxylalkyl-, Acylamino- oder Thioalkylgruppe substituierten Phenylrest bedeutet, sind in der erfindungsgemäßen Kombination mit Vorteil anwendbar. An Einzelsubstanzen seien genannt:

- 1-(1-Naphthoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(3-Tolyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(3,5-Xylyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(2-Cyano-3-methylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(2-Methylthiophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(4-Acetamidophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(2-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(4-Methansulfonylamidophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(4-Benzamidophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(4-Indanyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
- 1-(2-Bromphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan

1-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Äthinyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Methoxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Hydroxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Propargyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Isopropoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Methylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(4-Indolyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Phenylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Phenoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Chlor-5-methylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(3-Hydroxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Äthinyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Phenylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Methoxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(4-Acetamidophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Hydroxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.pentylaminopropan
1-(2-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.pentylaminopropan
1-(2-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(1,1-dimethylbutyl)-aminopropan
bzw. die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze
dieser Substanzen.

Auch β -Rezeptorenblocker der allgemeinen Formel



worin Ar einen ggf. mit lipophilen Substituenten wie Halogen, Nitro, Alkyl oder Alkoxy substituierten Phenyl-, Naphthyl-, Tetralyl- oder Indanylrest, R einen vorzugsweise verzweigten Alkyl- oder Hydroxyalkylrest mit 1 - 8 C-Atomen und R_1 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest bedeutet, bzw. deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze können in erfindungsgemäßen Präparaten eingesetzt werden. Bevorzugte Substanzen aus dieser Gruppe sind das 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoäthan (Dichlorisoproterenol), das 1-(1'-Naphthyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoäthan (Pronethalol), das 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-hydroxy-2-methyl-2-tert.butylaminoäthan, 1-(4-Methansulfonylamino-phenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoäthan, 1-(5,6,7, 8-Tetrahydro-1-naphthyl)-1-hydroxy-2-sek. butylaminoäthan und 1-(4-Nitrophenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminopropan bzw. die Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

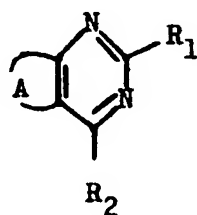
Sowohl Verbindungen der Formel I wie auch die der Formel II besitzen an der CHOH-Gruppe ein Asymmetriezentrum und kommen daher in Form von Stereoisomeren vor. Alle diese Stereoisomeren können erfindungsgemäß verwendet werden, im allgemeinen werden jedoch die Racemate verwendet.

BAD ORIGINAL

009882/2037

Geeignete Säurekomponenten für die Herstellung physiologisch verträglicher Säureadditionssalze der Verbindungen der Formeln I und II sind Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Weinsäure, Oxalsäure oder Maleinsäure.

Als für die erfindungsgemäßen Zubereitungen verwendbare Coronardilatoren kommen insbesondere bicyclische Pyrimidin-derivate infrage, wie sie beispielsweise in dem DBP 1 116 676 sowie in den belgischen Patenten 568 931, 569 399, 649 347 und 649 348 beschrieben sind. Diese Substanzen entsprechen der allgemeinen Formel



III

In dieser Formel bedeuten:

R_1 eine (N-Hydroxy- bzw. Dihydroxy-niederalkyl-N-hydroxy- bzw. dihydroxy-niederalkyl)-amino oder eine (N-Niederacyloxy-niederalkyl-N-niederacyloxy-niederalkyl)-aminogruppe, in der die Kettenlänge des Niederalkylteils der beiden

Hydroxy- bzw. Dihydroxy-niederalkyl- oder Niederacyloxy-niederalkylgruppen gleich oder verschieden sein kann; einen über das N-Atom gebundenen und gegebenenfalls mit einer oder zwei niederen Alkylgruppen oder Hydroxygruppen substituierten Morpholin-, Pyrrolidin-, Piperazin-, 1,2,5,6,-Tetrahydropyridin- oder Piperidinrest oder einen niederen Alkyl- oder Alkylamino-, einen N-Niederalkyl-N-Hydroxy-niederalkylrest oder einen N-Arylniederalkyl-N-Hydroxy-niederalkylaminorest.

R_2 einen über das N-Atom gebundenen und gegebenenfalls mit einer oder zwei niederen Alkylgruppen oder Hydroxylgruppen substituierten Piperidin-, 1,2,5,6,-Tetrahydropyridin-, Morpholin-, Piperazin- oder Pyrrolidinrest, eine niedere Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, eine (N-Hydroxy- bzw. Dihydroxy-niederalkyl-N-Hydroxy- bzw. dihydroxy-niederalkyl)-amino- oder eine (N-Niederacyloxy-niederalkyl-N-niederacyloxy-niederalkyl)-aminogruppe, in der die Kettenlänge des Niederalkylteils der beiden Hydroxy-niederalkyl- oder Niederaryloxy-niederalkylgruppen gleich oder verschieden sein kann; oder einen N-Niederalkyl-N-Hydroxy-niederalkyl- bzw. einen N-Aryl-niederalkyl-N-Hydroxy-niederalkylamino- rest und A die Gruppe $-N=C(R_3)-N=CR_4)-$; die Gruppe $-N=C(R_3)-C(R_4)=N-$; die Gruppe $-S(CH_2)_n-$ oder die Gruppe $-S-\underset{\underset{O}{|}}{(CH_2)_n}-$,

wobei

/ 10

R_3 eine (N-Hydroxy- bzw. Dihydroxy-niederalkyl-N-hydroxy- bzw. dihydroxy-niederalkyl)-amino- oder eine (N-Niederacyloxy-niederalkyl-N-niederacyloxy-niederalkyl)-amino- gruppe, in der die Kettenlänge des Niederalkylteils der beiden Hydroxyniederalkyl- oder Niederacyloxy-niederalkyl- gruppen gleich oder verschieden sein kann, oder eine gegebenenfalls mit Halogen oder niederem Alkyl ein- oder mehrfach substituierte Phenyl-, Thienyl- oder Furylgruppe ist und

R_4 die gleichen Bedeutungen wie R_1 oder R_2 haben kann und mit diesen gleich oder von diesen verschieden sein kann und n die Zahl 2 oder 3 ist.

Als für die Kombination mit derartigen β -Adrenolytica besonders geeignet haben sich folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I herausgestellt:

2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin

2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-di-(2-methylpiperidino)-pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin

2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-di-(3-methylpiperidino)-pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin

2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-di-(1,2,5,6,-tetrahydro-pyridino)-pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin

2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-di-(3-hydroxypiperidino)-
pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin
2,6-Bis-(diisopropanolamino)-4,8-dimorpholino-pyrimido-
[5,4-d]-pyrimidin
2-Diäthanolamino-6-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-4,8-
dipiperidino-pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin
2-Diäthanolamino-6-diisopropanolamino-4,8-dipiperidino-
pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin
2,6-Bis-[(di-3-acetoxyäthyl)-amino]-4,8-dipiperidino-
pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin
2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-äthylthio-pyrimido-[5,4-d]-
pyrimidin
2,6-Bis-[di-3-formyloxyäthyl)-amino]-4,8-dipiperidino-
pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin
2,6-Bis-(diäthanolamino)-4-äthylthio-8-piperidino-pyrimido-
[5,4-d]-pyrimidin
2,4,7-Trimorpholino-6-phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol-N-methyl)-amino-6-phenyl-
pteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol-N-äthyl)-amino-6-phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol-N-benzyl)-amino-6-phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol-N-methyl)-amino-6-p-chlor-
phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-phenyl-
pteridin

2,7-Bis-(2,6-dimethylmorpholino)-4-diäthanolamino-6-phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol-N-propanol)-amino-6-phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-ß,γ-dihydroxypropyl-N-methyl)-amino-6-phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-ß,γ-dihydroxypropyl-N-äthyl)-amino-6-phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-diisopropanolamino-6-phenylpteridin
2,7-Dipyrrolidino-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-phenylpteridin
2,7-Bis-(2,6-dimethylmorpholino)-4-diisopropanolamino-6-phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-m-tolylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol)-amino-6-m-tolyl-pteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol-N-äthyl)-amino-6-p-tolyl-pteridin
2,7-Dimorpholino-4-diisopropanolamino-6-p-tolylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-ß,γ-dihydroxypropyl-N-benzyl)-6-phenylpteridin
2,7-Dimorpholino-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-thienyl-pteridin
2,7-Dimorpholino-4-diisopropylamino-6-thienyl-pteridin

/ 13

009882/2037

2-Morpholino-4-diisopropanolamino-6-phenyl-7-pyrrolidino-
pteridin

2-Morpholino-4-diisopropanolamino-6-phenyl-7-(2-methylmor-
pholino)-pteridin

2,7-Di-(2-methylmorpholino)-4-diisopropanolamino-6-phenyl-
pteridin

2,7-Di-(2-methylmorpholino)-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-
amino-6-phenylpteridin

2,7-Dimorpholino-4-diisopropanolamino-6-(2-chlorfuryl)-
pteridin

2-Diisopropanolamino-4,7-dimorpholino-6-phenylpteridin

2-Pyrrolidinopteridin

2-Pyrrolidino-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-phenyl-7-
(2-methylmorpholino)-pteridin

2-Pyrrolidino-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-phenyl-7-
(3-hydroxypiperidino)-pteridin

2,7-Bis-(3-hydroxypiperidino)-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-
amino-6-phenylpteridin

2-(2-Methylmorpholino)-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-
phenyl-7-pyrrolidinopteridin

2-(2-Methylmorpholino)-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-
phenyl-7-piperidinopteridin

2-(2-Methylmorpholino)-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-
6-phenyl-7-(3-hydroxypiperidino)-pteridin

2-Diisopropanolamino-4-morpholino-6-phenyl-7-pyrrolidino-
pteridin
2-Methylamino-4-morpholino-dihydrothieno-[3,2 d]-pyrimidin
2-[1-(4-Methyl)-piperazino]-4-isobutoxy-dihydrothieno-
[3,2-d]-pyrimidin
2-Äthyl-4-morpholino-dihydrothiopyrano-[3,2 d]-pyrimidin
2-Isopropyl-4-morpholino-dihydrothiapyrano-[3,2 d]-pyrimidin-
5-oxyd
2,7-Di-(2-methylmorpholino)-4-(N-Äthanol-N-isopropanol)-amino-
6-phenylpteridin.

Auch folgende, nicht unter die allgemeine Formel II fallende
Wirkstoffe bzw. deren physiologisch verträglichen Säure-
additionssalze haben in der Kombination mit β -Adrenolytica
einen günstigen Einfluß auf diese:

3-(β -Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-carbäthoxy-methoxy-2-
oxo-(1,2-chromen)
3,3'-(N.N'-Dimethyläthylendiamino)-bis-(propyl-3,4,5-tri-
methoxybenzoat)
N-3'-Phenylpropyl-(2')-1,1-diphenyl-(3)-amin und
 α -Isopropyl- α -[N-(methyl-N-homoveratryl)- γ -aminopropyl]-
3,4-dimethoxy-phenylacetonitril und
1- ω -(β -Hydroxy- α -methyl-phenyläthylamino)-3-methoxy-
propiophenon.

/15

BAD ORIGINAL

009882/2037

Als Herzglykoside können prinzipiell sämtliche herzwirksamen Cardenolide und Bufadienolide eingesetzt werden. Folgende Substanzen seien beispielsweise hervorgehoben:

Digoxin
Digitoxin
Gitoxin
Lanatosid A, B und C
Gitalin
Thevetin
Hellebrin
Ouabain
k-Strophantin (nur parenteral)
Proscillaridin
Scilliglaucosidin- α -L-rhamnosid
Scillarenin
Scillirosid

Auch chemische Derivate der herzwirksamen Cardenolide und Bufadienolide (z.B. Ketale wie Acetonide oder Acyllderivate, vorzugsweise Acetyllderivate) kommen für erfindungsgemäße Präparate in Betracht. Hier seien beispielsweise genannt

α -und β -Acetyldigoxin
Acetyldigitoxin
Pentaacetyldigoxin
2',3'-O-Isopropyliden-Proscillaridin

Die bicyclischen Pyrimidinderivate der Formel II sowie die erwähnten Herzglykoside können direkt in pharmazeutische Präparate eingearbeitet werden, während die nicht unter die allgemeine Formel II fallenden Coronardilatatoren sowie sämtliche erwähnten β -Adrenolytica zweckmäßig in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Hierfür geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure oder 8-Chlorthephyllin.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können in die üblichen galenischen Anwendungsformen, wie Tabletten, Dragées, Lösungen, Emulsionen, Pulver, Kapseln oder Depotformen gebracht werden, wobei zu deren Herstellung die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie die üblichen Fertigungsmethoden herangezogen werden können. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchsucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes, wie Carboxypoly-methylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden.

/17

Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen. Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragées überzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragée-hülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker, sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspenderhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethyl-cellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Komplexonen, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln eingekapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen der dafür vorgesehenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen mit üblichen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. dessen Derivaten, herstellen.

Für die orale Anwendung der erfindungsgemäßen Präparate kommt für Wirkstoffe der Formeln I und II eine Dosierung von 10 - 300 mg in Betracht. Für die Wirkstoffe der Formel III sowie für die obengenannten, ähnlich wirkenden 5 Substanzen wird eine Einzeldosis von 50 - 500 mg in Betracht gezogen, während die Herzglykoside je nach der Natur des Wirkstoffes, jedoch in dem für die spezielle Substanz allgemein bekannten Dosisbereich angewendet werden. Ganz generell gesagt, liegt dieser Bereich etwa zwischen 0,05 und 1 mg pro Dosis.

Verwendet man etwa 1-m-Toloxyl-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan als Wirkstoff der Formel I, so ist dieser mit 10 - 100 mg zu dosieren, während für 1-(α -Naphthoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan eine Dosis von 10 - 80 mg in Betracht kommt. Die neueren β -Adrenolytica, wie etwa das 1-(2-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan oder das 1-(2-Nitrophenoxy)-2-hydroxy-3-tert. butylaminopropan, können niedriger, d. h.

also im Bereich von 1 - 80 mg, dosiert werden.

Verwendet man als Coronardilatator das 2,6-Bis-(diäthanoämino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-pyrimidin, so kann dieses mit 10 - 100 mg dosiert werden; bei Verwendung von 2,7-Dimorpholino-4-diisopropanolamino-6-phenylpteridin kommt eine Einzeldosis von 5 - 75 mg in Betracht.

Als Dosis für das bevorzugte Herzglykosid Digoxin kommt beispielsweise eine Menge von 0,2 - 0,8 mg infrage, während das ebenfalls bevorzugte S-Acetyldigoxin bereits im Bereich von 0,1 - 0,6 mg dosiert werden kann.

Für die parenterale Anwendung sind indessen niedrigere Dosen angebracht. Für die S-Rezeptorenblocker gemäß der Erfindung liegen diese bei 5 - 30 mg, für die Coronardilatatoren bei 1 - 15 mg und für die Herzglykoside im Bereich von 0,05 - 0,6 mg

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken:

/20

Beispiel 1 (Dragées)

1 Dragéekern enthält:

2,7-Dimorpholino-4-diisopropanolamino-6-phenylpteridin	40,0 mg
1-(1'-Naphthoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropanhydrochlorid	19,7 mg
Digoxin	0,3 mg
Milchzucker	30,0 mg
Kart offelstärke	16,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	110,0 mg

Herstellung: Die Mischung der Wirkstoffe mit dem Milchzucker und der Kartoffelstärke wird mit einer 25 %igen äthanolischen Lösung des Polyvinylpyrrolidons angefeuchtet, durch ein Sieb mit einer Maschengröße von 1,5 mm geschlagen und bei 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird nochmals durch ein Sieb mit einer Maschengröße von 1 mm geschlagen und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Aus dieser Mischung werden Dragéekerne gepreßt.

Die so erhaltenen Kerne werden in üblicher Weise mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die so erhaltenen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert. Endgewicht: 150 mg.

Beispiel 2 (Dragées)

I Dragéekern enthält:

2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino- pyrimido-[5,4 d]-pyrimidin	75,0 mg
I-(3'-Toloxo)-2-hydroxy-3-isopropylamino- propanhydrochlorid	60,0 mg
B-Acetyldigoxin	0,6 mg
Milchzucker	65,0 mg
Kartoffelstärke	54,4 mg
Talk	15,0 mg
Gelatine	7,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	280,0 mg

Herstellung: Die Wirkstoffe werden mit Milchzucker, Kartoffelstärke und Talk gemischt und dann mit einer 10 %igen wäßrigen Lösung der Gelatine granuliert (Sieb: 1,5 mm Maschenweite); dann wird bei 40°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird nochmals durch obiges Sieb gepreßt und mit Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Dragéekerne gepreßt. Kerngewicht: 280 mg.

Die so hergestellten Kerne werden in üblicher Weise mit einer hauptsächlich aus Zucker und Talkum bestehenden Hülle überzogen. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert. Dragée-Endgewicht: 480 mg.

/:2

Beispiel 3 (Oblaten-Kapseln)

I Kapsel enthält:

2,7-Di-(2-Methylmorpholino)-4-N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-phenylpteridin	50,0 mg
I-(2'-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropyl-aminopropan-hydrochlorid	74,6 mg
Proscillaridin A	0,4 mg
Milchzucker (kristallin)	75,0 mg
Talkum	<u>20,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellung: Die durch ein Sieb mit 0,75 mm Maschenweite gesiebten Wirksubstanzen werden intensiv mit den Hilfsstoffen gemischt und in Oblaten-Kapseln geeigneter Größe abgefüllt. Kapselfüllung: 200 mg.

Beispiel 4 (Ampullen)

I Ampulle enthält:

2-Pyrrolidino-4-(N-äthanol-N-isopropanol)-amino-6-phenyl-7-(2-methylmorpholino)-pteridin	10,0 mg
(-)I-(2'-Nitrilo-phenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butyl-aminopropansulfat	5,0 mg
2',3'-O-Isopropyliden-Proscillaridin A	0,1 mg
Natriumpyrosulfit	2,0 mg
Lösungsmittel (Wasser /Äthanol 85 : 15) ad	2,0 mg

/23

Herstellung: In dem sterilisierten Lösungsmittel werden unter Stickstoffbegasung nacheinander Natriumpyrosulfit und die drei Wirkstoffe gelöst. Die Lösung wird auf das vorgesehene Volumen aufgefüllt und schwebeteilchenfrei filtriert.

Abfüllung: In braune Ampullen (unter Stickstoff)

Sterilisation: 20 Min. bei 120°C.

Beispiel 5 (Dragées)

1 Dragée enthält:

N-3'-Phenylpropyl(2)-1,1-diphenyl(3)-amin-lactat	45,0 mg
1-(1'-Naphthyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino-propan-hydrochlorid	24,7 mg
Digoxin	0,3 mg
Milchzucker	20,0 mg
Kartoffelstärke	16,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,1 mg</u>
	110,0 mg

Die Herstellung der fertigen Dragées erfolgt analog Beispiel 1.

Beispiel 6 (Zäpfchen)

1 Zäpfchen enthält:

3-(8-Diäthylaminoäthyl)-4-methyl-7-carbäthoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromen)-hydrochlorid	125,0 mg
1-(4-Nitrophenyl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-äthanhydrochlorid	74,65 mg
Acetyldigitoxin	0,35 mg
Zäpfchenmasse z. B. Witepsol H 12	<u>1600,0 mg</u>
	1800,0 mg

009882/2037

Herstellung: In die geschmolzene Zäpfchenmasse wird bei 40°C die feingepulverte Wirksubstanz eingeführt. Die Masse wird homogenisiert und bei etwa 35°C in leicht vorgekühlte Formen ausgegossen. Zäpfchengewicht: 1,8 g.

Die Herstellung von bisher noch nicht bekannt gewordenen Substanzen der allgemeinen Formel I erfolgt analog den Verfahren, die in den auf Seite 1 ausgeführten Patentanmeldungen beschrieben sind, vorzugsweise durch Umsetzung des entsprechenden substituierten 1-Phenoxy-2,3-epoxypropans mit dem korrespondierenden primären Amin.

Patentansprüche

1.) Pharmazeutische Präparate, enthaltend als Wirkstoffe einen oder mehrere Substanzen der allgemeinen Formel



I

in der Ar einen unsubstituierten oder einen ein- oder mehrfach substituierten iso-, homo- oder heterocyclischen Rest mit mindestens einem aromatischen 6-Ring, der direkt an das Restmolekül gebunden ist (vorzugsweise den Phenyl-, Naphthyl-, Tetralyl- oder Indanylrest) bedeutet, wobei als Substituenten niedere Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl-, Alkenyloxy-, Alkynyl-, Alkynyloxy-, Alkylthio-, Alkylsulfonyl-, Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl-, (Alkyl- oder Dialkyl)-amino-, Acyl-, Acyloxy-, Acylamino-, Aryl-, Aryloxy-, Arylamino-, Arylthio-, Arylsulfonyl-, Arylsulfonylamino-, Aroylamino-, Aralkoxy-, Halogenalkyl-, Alkoxyalkyl-, Mono- oder Dialkylaminoalkylreste, ferner Nitro-, Hydroxy-, Amino- oder Cyanogruppen oder Halogenatome infrage kommen und R einen (vorzugsweise verzweigten) Alkylrest oder Hydroxyalkylrest mit 1-8 C-Atomen, vorzugsweise die Isopropyl- oder tert. Butylgruppe bedeutet

oder



II

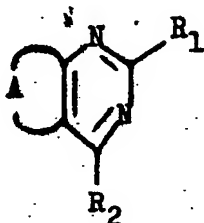
worin Ar einen ggf. mit lipophilen Substituenten wie Halogen-, Nitro-, Alkyl oder Alkoxy substituierten Phenyl-, Naphthyl-, Tetralyl- oder Indanylrest, R einen vorzugsweise

/ 26

009882/2037

ORIGINAL INSPECTED

verzweigten Alkyl- oder Hydroxyalkylrest mit 1-8 C-Atomen und R_1 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest bedeutet bzw. deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze zusammen mit einer oder mehreren Substanzen der allgemeinen Formel



III

in der R_1 eine (N-Hydroxy- bzw. Dihydroxy-niederalkyl-N-dihydroxy- bzw. hydroxy-niederalkyl)-amino- oder eine (N-Niederacyloxy-niederalkyl-N-niederacyloxy-niederalkyl)-aminogruppe, in der die Kettenlänge des Niederalkylteils der beiden Hydroxy- bzw. Dihydroxy-niederalkyl- oder Niederacyloxy-niederalkylgruppen gleich oder verschieden sein kann; einen über das N-Atom gebundenen und gegebenenfalls mit einer oder zwei niederen Alkylgruppen oder Hydroxygruppen substituierten Morpholin-, Pyrrolidin-, Piperazin-, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin- oder Piperidinrest oder einen niederen Alkyl- oder Alkylamino-, einen N-Niederalkyl-N-Hydroxy-niederalkylrest oder einen N-Arylniederalkyl-N-Hydroxy-niederalkylaminorest,

R_2 einen über das N-Atom gebundenen und gegebenenfalls mit einer oder zwei niederen Alkylgruppen oder Hydroxylgruppen substituierten Piperidin-, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-, Mor-

/ 27

009882/2037

ORIGINAL INSPECTED

pholin-, Piperazin- oder Pyrrolidinrest, eine niedere Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, eine (N-Hydroxy-, bzw. Dihydroxy-niederalkyl-N-Hydroxy- bzw. dihydroxy-niederalkyl)-amino- oder eine (N-Niederacyloxy)-niederalkyl-N-niederacyloxy-niederalkyl)-aminogruppe, in der die Kettenlänge des Niederalkylteils der beiden Hydroxy-niederalkyl- oder Niederacyloxy-niederalkylgruppen gleich oder verschieden sein kann; oder einen N-Niederalkyl-N-S-Hydroxy-niederalkyl- bzw. einen N-Aryl-niederalkyl-N-S-Hydroxy-niederalkylaminorest und A die Gruppe $-N=C(R_3)-N=C(R_4)-$; die Gruppe $-N=C(R_3)-C(R_4)=N-$; die Gruppe $-S(\underset{\underset{O}{|}}{CH_2})_n-$ oder die Gruppe $-S-(CH_2)_n-$ bedeutet, wobei

R_3 eine (N-Hydroxy- bzw. Dihydroxy-niederalkyl-N-hydroxy- bzw. dihydroxy-niederalkyl)-amino oder eine (N-Niederacyloxy)-niederalkyl-N-niederacyloxy-niederalkyl)-aminogruppe, in der die Kettenlänge des Niederalkylteils der beiden Hydroxy-niederalkyl- oder Niederacyloxy-niederalkylgruppen gleich oder verschieden sein kann, oder eine gegebenenfalls durch Halogen oder niederes Alkyl ein- oder mehrfach substituierte Phenyl-, Thienyl- oder Furylgruppe ist,

R_4 die gleichen Bedeutungen wie R_1 oder R_2 haben kann und mit diesen gleich oder von diesen verschieden sein kann und wobei

n die Zahl 2 oder 3 ist

sowie Herzglykosiden vom Cardenolid- und/oder Bufadienolidtyp.

2.) Pharmazeutische Präparate enthaltend als Wirkstoffe
eine oder mehrere Substanzen aus der Gruppe

1-(1-Naphthoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(3-Tolyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(3,5-Xylyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Cyano-3-methylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Methylthiophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(4-Acetamidophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(4-Methansulfonylamidophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino-
propan
1-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthoxy)-2-hydroxy-3-isopropyl-
aminopropan
1-(4-Benzamidophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(4-Indanyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Bromphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Ethynylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Methoxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Hydroxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Propargyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Isopropoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Methallyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan

1-(4-Indolyloxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Phenylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Phenoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan
1-(2-Chlor-5-methylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylamino-
propan
1-(2-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(3-Hydroxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylamino-
propan
1-(2-Äthynylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Allylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Phenylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Methoxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylamino-
propan
1-(4-Acetamidophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Hydroxymethylphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylamino-
propan
1-(2-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.butylaminopropan
1-(2-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.pentylaminopropan
1-(2-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-tert.pentylaminopropan
1-(2-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-3-(1,1-dimethylbutyl)-
aminopropan
1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoäthan
(Dichlorisoproterenol)
1-(1'-Naphthyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminoäthan (Pronethalol)
1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-hydroxy-2-methyl-2-tert.butylamino-
äthan.
1-(4-Methansulfonylaminophenyl)-1-hydroxy-2-isopropylamino-
äthan
1-(5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl)-1-hydroxy-2-sek. butylamino-
äthan

1-(4-Nitrophenyl)-1-hydroxy-2-isopropylaminopropan
oder deren physiologisch verträglichen Säureadditions-
salze in Mengen von 5 - 500 mg.

3.) Methode zur Behandlung der Angina pectoris, dadurch
gekennzeichnet, daß man dem Patienten ein Präparat gemäß
Anspruch 2 verordnet.

4.) Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten
gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die in
Anspruch 2 aufgeführten Substanzen mit üblichen Verdünnungs-
mitteln, Sprengmitteln, Bindemitteln, Schmiermitteln oder
Mitteln zur Erzielung eines Depoteffekts vermischt und in
übliche galenische Anwendungsformen bringt.

5.) Pharmazeutische Präparate, enthaltend als Wirkstoffe
2,6-bis-(Diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-[5,4-d]-
pyrimidin in Mengen von 10 - 100 mg, in Kombination mit
racemischem oder optisch aktivem 1-(3-Tolyloxy)-2-hydroxy-
3-isopropyl-aminopropan oder dessen physiologisch verträg-
lichen Säureadditionssalzen, in Mengen von 10 - 100 mg
und 8-Acetyl-digoxin in Mengen von 0,05 bis 0,6 mg sowie
üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

6.) Pharmazeutische Präparate enthaltend als Wirkstoffe 2,7-Dimorpholino-4-diisopropanol-amino-6-phenyl-pteridin in Mengen von 5 - 75 mg, in Kombination mit racemischem oder optisch aktivem 1-(2-Nitrilophenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen in Mengen von 1 - 80 mg und β -Acetyl-digoxin in Mengen von 0,05 - 0,6 mg sowie üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

7.) Pharmazeutische Präparate enthaltend als Wirkstoffe 2,6-bis-(Diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-[5,4-d]-pyrimidin in Mengen von 10 - 100 mg, in Kombination mit racemischem oder optisch aktivem 1-(2-Nitrilophenoxy)-2-hydroxy-3-tert.-butylaminopropan oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen in Mengen von 1 - 80 mg und β -Acetyl-digoxin in Mengen von 0,05 - 0,6 mg sowie üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.